

## 47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

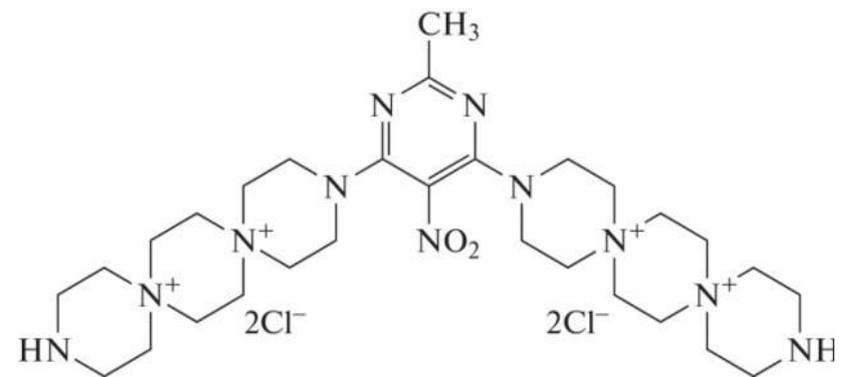
Explorer de nouvelles thérapies contre les agents pathogènes de la mucoviscidose

# PDSTP une nouvelle cible de *P. aeruginosa* : Sylvia Buroni (Italie)

## PDSTP : c'est quoi ?

Les disprotripiperazines sont des molécules tricycliques non toxiques et qui ont des propriétés anti-inflammatoires. Le PDSTP est actif contre:

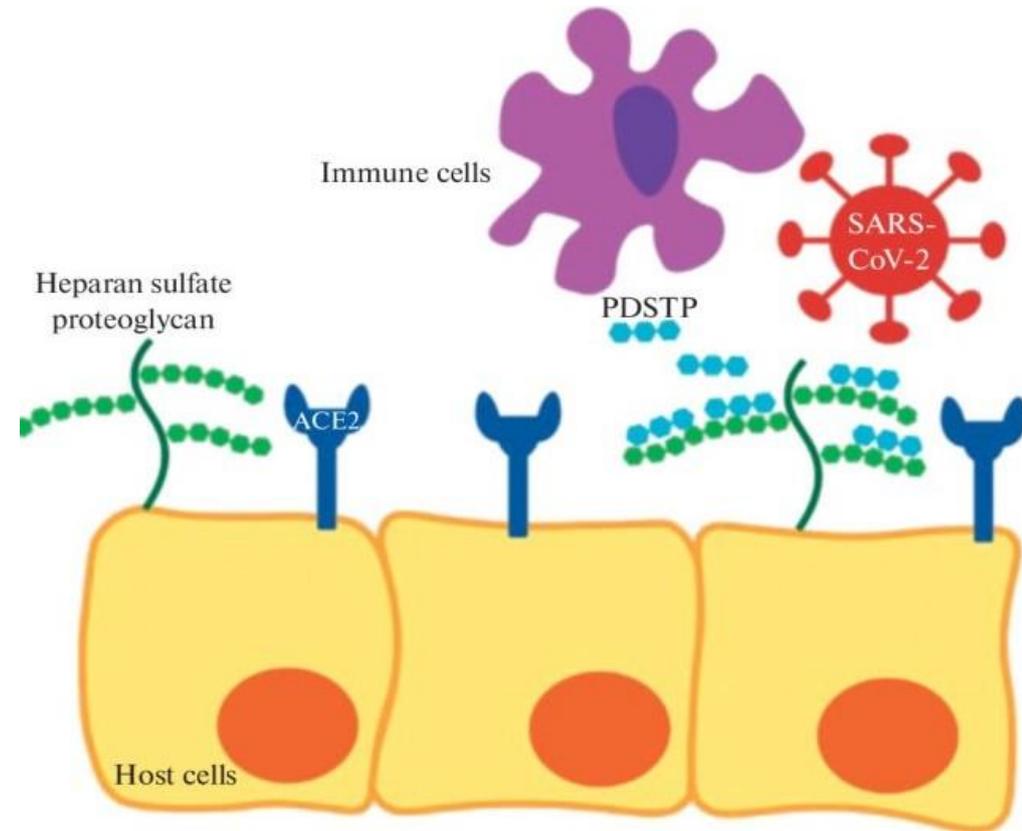
- Herpes simplex virus type 1 et 2
- Human CMV
- HIV
- HPV
- Récemment le SARS-CoV-2



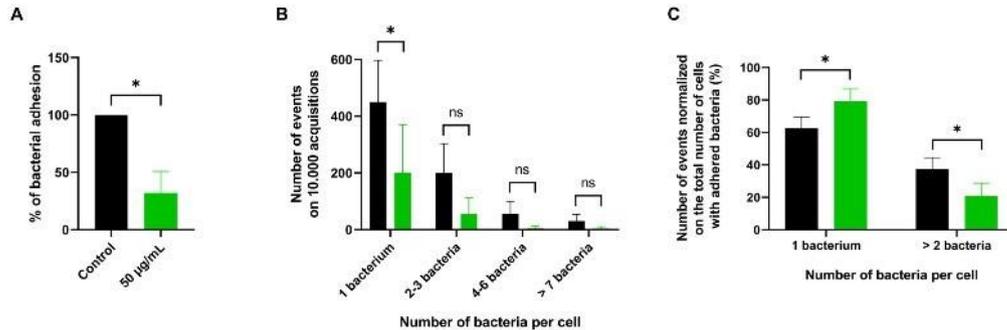
# PDSTP une nouvelle cible de *P. aeruginosa*

## Mécanisme d'action

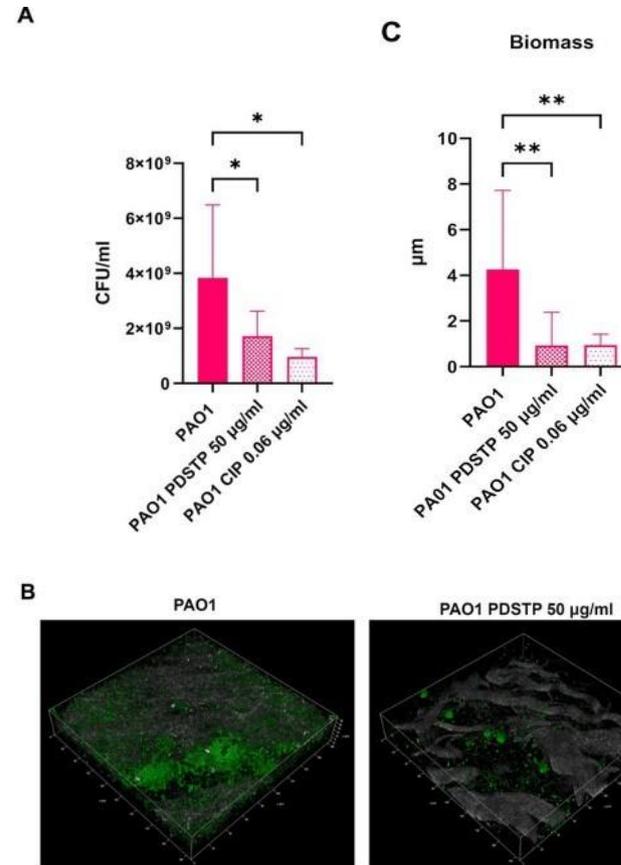
Lorsque l'épithélium respiratoire est endommagé, les cellules épithéliales polarisées se dédifférencient et augmentent l'expression des protéoglycanes HS à leur surface apicale, favorisant ainsi l'adhésion bactérienne. Le PDSTP pourrait être actif sur les bactéries en empêchant leur interaction avec les HS protéoglycanes et éventuellement leur adhésion aux cellules humaines.



# Quantification de l'adhésion cellulaire par cytométrie de flux et microscopie confocale



Analyse par cytométrie en flux de l'effet antiadhésif du PDSTP contre *Pseudomonas aeruginosa* PA01 in vitro. Adhésion de *Pseudomonas aeruginosa* PA01 exprimant la GFP sur des monocouches de cellules A549 en présence de 50 µg/mL (colonne verte ou contrôle (colonne noire)).

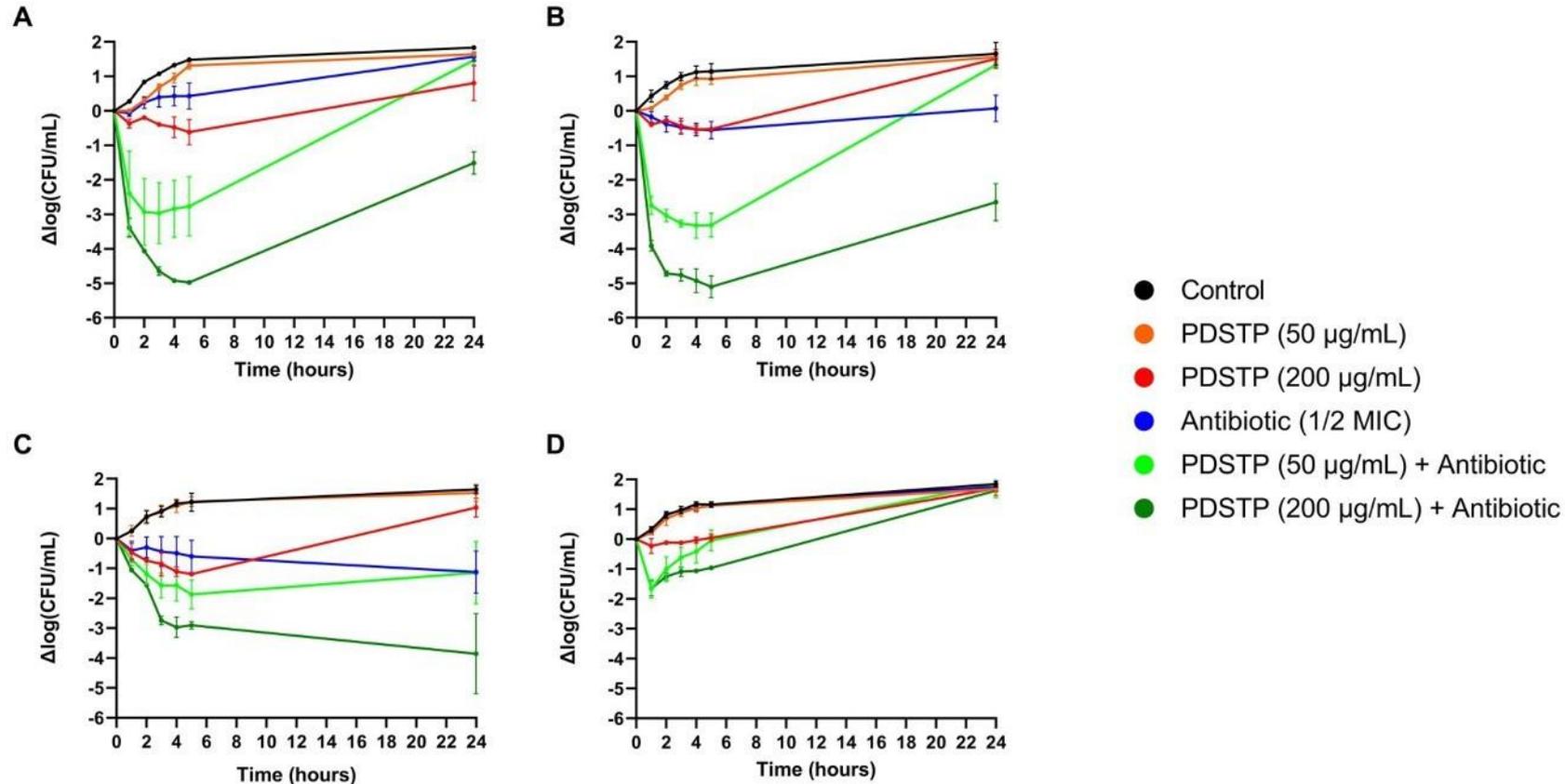


Effet du PDSTP sur la formation de biofilm de la souche *Pseudomonas aeruginosa* PA01 dans un modèle de poumon de porc représenté par le nombre d'UFC/mL récupérés à partir de tissus traités et non traités. La validation de l'efficacité du PDSTP est comparée à la Ciprofloxacine (CIP).

**(A/C)**: En effet, le nombre d'UFC/mL récupérés des biofilms était significativement inférieur lorsqu'ils étaient traités avec le PDSTP, par rapport aux témoins non traités

**(B)**: le PDSTP (50 µg/mL) a altéré la formation de biofilm de la souche PA0

# PDSTP potentialise l'activité des antibiotiques actuellement utilisés en clinique



(A): PDST + TOBRAMYCINE  
(B): PDST+ CIPROFLOXACINE  
(C): PDST + CEFTAZIDIME  
(D): PDST+ COLISTINE



# PDSTP une nouvelle cible de *P. aeruginosa*

## PDSTP : Pour conclure

- Non cyto-toxique
- Inhibe l'adhésion de PA1 aux cellules pulmonaire
- Potentialise l'effets des differents ATB (Tobramycine, Ciprofloxacine, Ceftazidime et Colistine) *in vitro* et *in vivo* (modèle porcin).

## PDSTP : Perspectives

- Caractérisation du mécanisme d'action anti-adhésif du PDSTP
- Tester l'efficacité du PDSTP sur d'autres bactéries
- Etude de la meilleure combinaison de PDSTP avec les ATB sur les modèles murins



# Naviguer dans le traitement antibiotique des bactéries pathogènes dans les voies respiratoires de la mucoviscidose lors d'un traitement par elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI)

## Michael Parkins (Canada)

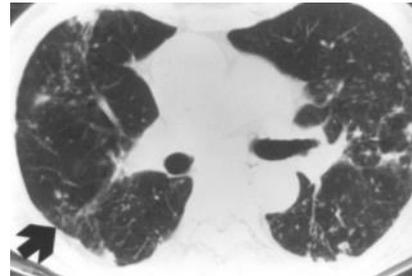
- Les pathogènes développent des résistances aux thérapies
- Le microbiome est de plus en plus diversifié : cluster predominant par patient
- Les maladies structurelles des voies respiratoires et les agents pathogènes infectieux persistent après l'ETI
- Les patients recevant les ETI présentent des exacerbations moins fréquentes

# Exploration de l'efficacité des combinaisons d'inhibiteurs de la bêta-lactame et de la bêta-lactamase pour le traitement des infections pulmonaires liées à *Mycobacterium abscessus*

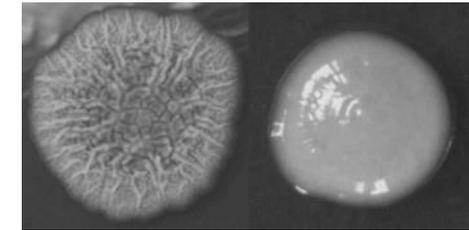
## Mycobacterium abscessus

Jean-Luc Mainardi (France)

- Mycobactérie non tuberculeuse
- De développement très rapide



Colonisation M. Abscessus chez un patient atteint de CF



Morphotype R

Morphotype S

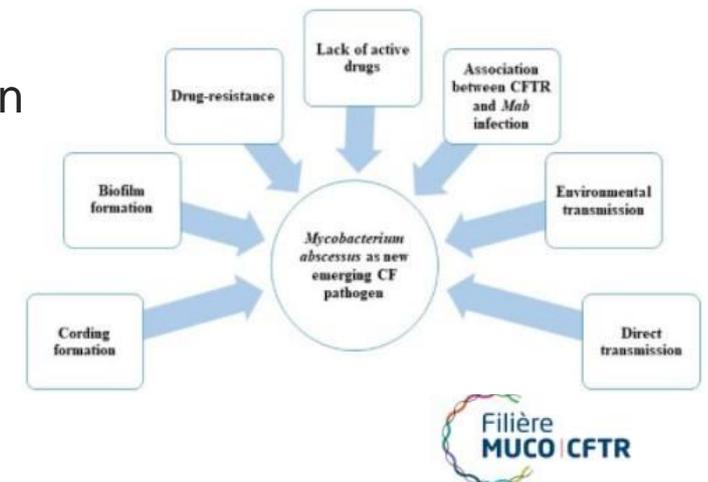
- Deux morphotypes : S et R
- La prévalence des infections pulmonaires dues à M. abscessus chez les patients atteints de mucoviscidose atteint 11 % chez les adultes européens

# Exploration de l'efficacité des combinaisons d'inhibiteurs de la bêta-lactame et de la bêta-lactamase pour le traitement des infections pulmonaires liées à *Mycobacterium abscessus*

## Traitement de *M. abscessus* et défis actuels :

- *M. abscessus* est intrinsèquement résistante à un large spectre d'ATB
- Les médicaments, le régime et la durée du traitement optimaux ne sont pas connus
- Le taux de guérison est de 50 % avec une conversion de thérapie tous les 12 mois
- Avibactam : inhibition rapide de l'activité de *M. Abscessus*

- N'existe pas seule
- En combinaison avec Ceftazidime qui n'est actif con *M. Abscessus*

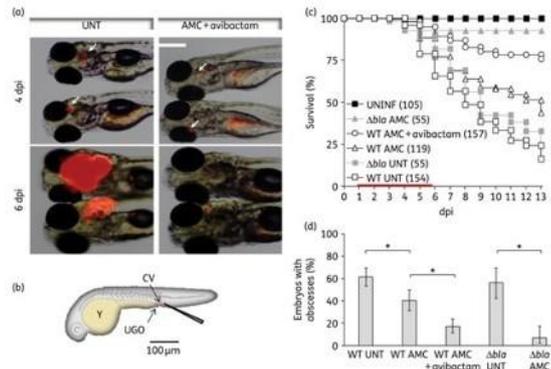


# Exploration de l'efficacité des combinaisons d'inhibiteurs de la bêta-lactame et de la bêta-lactamase pour le traitement des infections pulmonaires liées à *Mycobacterium abscessus*

## Nouvelles thérapies de *M. abscessus* :

- Efficacité significative de l'association de Imipénem et Rélébactam démontrée par des études effectuées sur des souris contaminées par *M. abscessus*. L'association a montré une prévention de la formation des abcès au niveau des reins des souris infectées et traitées par la combinaison IMP-RELE

- Association Amoxicillin/Avibactam :

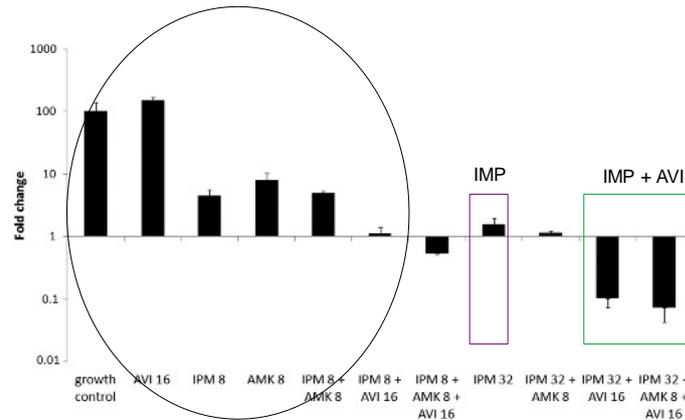
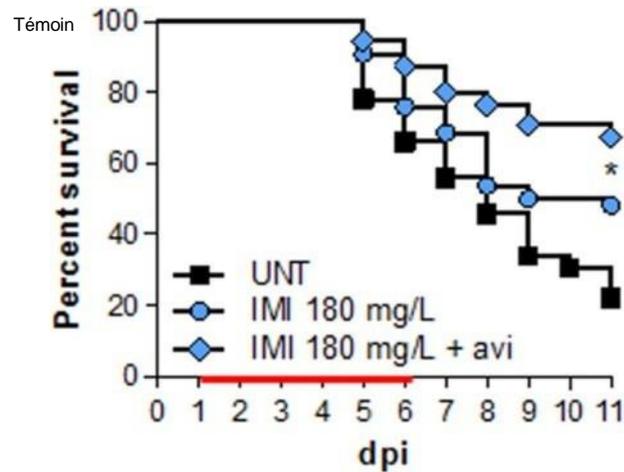


Efficacité de l'association amoxicilline/avibactam chez le poisson-zèbre infecté par *M. abscessus*. (a) Superposition représentative de fluorescence et de transmission d'embryons infectés par *M. abscessus*

# Exploration de l'efficacité des combinaisons d'inhibiteurs de la bêta-lactame et de la bêta-lactamase pour le traitement des infections pulmonaires causées par *Mycobacterium abscessus*

## Nouvelles thérapies de *M. Abscessus* :

- Imipénem-Avibactam : efficacité significative de l'association de Imipénem et Avibactam démontrée par des études effectuées sur des poissons zebres contaminés par *M. abscessus*



Efficacité de l'association Imipénem/avibactam chez le poisson-zèbre infecté par *M. abscessus*. Vs Imipénem seul

- Exploration de l'efficacité des combinaisons d'inhibiteurs de la bêta-lactame et de la bêta-lactamase pour le traitement des infections pulmonaires liées à *Mycobacterium abscessus*

## Pour Conclure :

- L'avibactam, le rélébactam et d'autres DBO améliorent l'activité de l'imipénem grâce à l'inhibition de *M.abscessus in vitro*, dans des macrophages et des modèles animaux.
  - IMP+RELE comme première ligne thérapeutique vs IMP seul ? → Evaluation clinique est nécessaire afin de répondre à cette question
- Ajout de Tedizolid ou Rifabutin améliore l'activité de la combinaison Imipénem-BétaLactame
  - Etude de la tolérance de la combinaison de plusieurs traitement ?
- Optimisation des Bétalactames pour l'inhibition des mycobactéries : une stratégie attractive pour obtenir des antibiotiques actifs de manière sélective sur les mycobactéries